Überreicht vom
Verfasser
Lane Medical Library

Pharmakologische u. klinische Untersuchungen

über das

Antispasmin Merck

(Narceinnatrium - Natrium salicylicum)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der hohen medizinischen Facultät der Universität Bern

vorgelegt von

FERDINAND SCHÆRER, pract. Arzt

aus Fontaines (Neuchâtel).

Von der Facultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Drechsel.

Bern, 7 März 1896.

Der Dekan: SAHLI.

FONTAINES
Buchdruckerei Ed. Sack
1896

Pharmakologische u. klinische Untersuchungen

über das

Antispasmin Merck

(Narceinnatrium - Natrium salicylicum)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der hohen medizinischen Facultät der Universität Bern

vorgelegt von

FERDINAND SCHÆRER, pract. Arzt

aus Fontaines (Neuchâtel).

Von der Facultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Drechsel.

Bern, 7 März 1896.

Der Dekan : SAHLI.

FONTAINES

Buchdruckerei Ed. Sack

1896

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0091

Zum Andenken

an meinen lieben seligen Vater.

Einleitung.

Die Therapie der Kinderkrankheiten ist, wie bekannt, oft mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Viele unserer werthvollsten Heilmittel sind nur mit der grössten Vorsicht bei dem zarten Organismus der ersten Lebensjahre anzuwenden.

Die grosse Empfindlichkeit des kindlichen Nervensystems, die sich unter Anderen in dem so häufigen Auftreten von Convulsionen kund giebt, hat vor Allem in der Verordnung der Narcotica zu grosser Reserve gemahnt. Ja, es giebt nicht wenige Pädiatriker, die z. B. überhaupt kein Opiumalkaloïd vor dem zweiten oder dritten Lebensjahre anwenden wollen.

Obwohl dises letztere Verhalten aus einer vielleicht etwas übertriebenen, aber sonst berechtigten Furcht hervorgehen mag, so ist es doch, glaube ich, eine allgemeine Ansicht, dass die Narcotica, insbesondere die Opiumpräparate, als gefährliche Mittel für ganz kleine Kinder zu betrachten sind.

Und doch giebt es gerade in diesem Alter so viele Fälle wo eine beruhigende Wirkung wünschenswerth, sogar nöthig wäre. Ich will hier nur an den Keuchhusten erinnern, eine Krankheit auf die ich später etwas eingehender zurückkommen werde.

Dem entsprechend ist das Bestreben, ein ungefährliches Beruhigungsmittel zu finden, ein weit verbreitertes gewesen. In neuerer Zeit ist als ein solches mildes Narcoticum eine neue Narceinverbindung von E. Merck, in Darmstadt, in den Handel gebracht worden, unter dem Namen **Antispasmin.**

Die ersten Versuche mit diesem Mittel sind von Herrn Prof Demme, in Bern, gemacht worden, der es als ein ungefährliches Sedativum und Hypnoticum, besonders für die Kinderpraxis, empfahl. So kam das Antispasmin fast ausschliesslich bei Kinderkrankheiten in Anwendung und bis jetzt noch vorzugsweise in der Behandlung des Keuchhustens.

Durch den Tod Demme's wurden die Versuche unterbrochen, aber bald nachher im Berner Kinderspital wieder aufgenommen und fortgesetzt.

Da bis jetzt über Antispasmin keine pharmacologische Studie vorliegt, so veranlasste mich Herr Dr Stoos, Director des Berner Kinderspitals und mein ehemaliger Chef, den therapeutischen Werth des Antispasmins pharmacologisch und klinisch festzustellen.

Um ganz sicher mit reinen und frischen Präparaten zu arbeiten, wandten wir uns direct an Herrn Merck, der uns sofort, in sehr entgegenkommender Weise, Antispasmin in reichlicher Menge und später noch reines Narcein gütigst zur Verfügung stellte, wofür ich mir erlaube ihm meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ueber Antispasmin sind also, wie schon bemerkt, nur ganz spärliche Mittheilungen erschienen.

Prof. Demme, der erste der mit diesem Mittel Versuche anstellte, ist seinen Arbeiten durch den Tod entrissen worden, bevor er seine Resultate mit Antispasmin hatte veröffentlichen können. Laut persönlicher Mittheilung, die er Herrn Merck machte[1] war, nach seinen Versuchen, die absolut letale Dosis 2,0 Gr. pro Kilo Kaninchen. Mit kleinen Dosen erzielte Demme eine schätzenswerthe, narkotische Wirkung. Deshalb wandte er dieses Mittel bei verschiedenen Schmerzzuständen an, und vor Allem beim Keuchhusten der Kinder, wo es sich besonders bewährte. Durch Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Nervus laryngeus superior, sollte es sehr günstig wirken.

Die ersten schriftlich mitgetheilten Erfahrungen mit dem

1) Merck. Jahresbericht 1892, S. 42.

Antispasmin sind die von Rabow, in Lausanne [1]. In dieser Arbeit sind die Resultate der Versuche niedergelegt, die die Professoren Rabow auf der Irrenabtheilung, und Bourget auf einer Abtheilung für innere Medizin im Kantonspital, in Lausanne, mit dem neuen Narceinpräparat gemacht haben. Dieselben betreffen aber ausschliesslich Erwachsene.

Auf der Irrenabtheilung wurde, bei den verschiedensten Formen psychischer Störung, das Antispasmin gegen Schlaflosigkeit versucht. Der Erfolg war kein glänzender; nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten schliefen ruhig, die anderen wenig oder gar nicht. Anfangsdosis war gewöhnlich 0,2. Schon in der darauffolgenden Nacht war das Resultat noch viel schlechter; von 19 Kranken hatten nur 4 geschlafen. Durch Erhöhung der Dosis wurde die Wirkung wieder ausgesprochener. Nach Rabow, war eine hypnotische Wirkung im Anfange ganz unverkennbar; aber die Angewöhnung trat so rasch ein, dass das Mittel sich auf die Dauer als unbrauchbar erwies.

Auf der Abtheilung von Prof. Bourget, waren die Resultate ganz ähnlich. Im Anfange unverkennbare Wirkung bei Phtisis, Bronchiectasie, Asthma, u. s. w. Aber auch hier sehr rasch auftretende Angewöhnung. Bourget nimmt an, dass das Mittel ähnlich wie Morphin wirke, nur 40-50 Mal schwächer.

Rabow kommt also zu dem Schlusse, dass das Antispasmin als keine nennenswerthe Bereicherung des Arzneischatzes zu betrachten ist, soweit es sich um seine Anwendung bei Erwachsenen handelt. Weitere Erfahrungen dürften, nach seiner Meinung, erst lehren ob es sich bei Kindern, für die es von vorne herein in erster Linie in Aussicht genommen war, als brauchbar erweisen würde. Dies scheint nun nach den Publicationen wirklich der Fall zu sein.

So lauten recht günstig die Berichte des Wiener Docenten Dr. Frühwald [2]. Derselbe verfügt über Beobachtungen bei über 200 Fällen, von denen ein nicht unerheblicher Theil genau

---

1) Therapeut. Monatshefte, Jahrgang 1894, S. 217.

2) Archiv für Kinderheilkunde 1895, Band XVIII, S. 38.

protokollirt wurde. Zum Beweise der günstigen Wirkung des Antispasmins, führt Frühwald einige Krankengeschichten an, und resumirt seine Ansicht dahin, dass er das Antispasmin auf das wärmste empfiehlt. Unangenehme Nebenerscheinungen auf Darm oder Magen, oder cumulative Wirkung, sind von ihm nie beobachtet worden. Die schönsten Erfolge sind bei Keuchhusten gesehen worden, wo sie oft geradezu eclatant waren: aber bei anderen Erkrankungen, wie Bronchitis, Laryngitis, Pleuritis, u. s. w., soll Antispasmin seine günstige Wirkung auch entfaltet haben.

Endlich hat noch Hr. Dr. Stoos, Director des Jenner'schen Kinderspitals in Bern, die schon von Demme angestellten Versuche fortgesetzt und seine Beobachtungen im 29. Medizinischen Berichte über die Thätigkeit dieses Spitals [1] mitgetheilt. Er kommt auch zu dem Schlusse, dass das Antispasmin ein werthvolles Mittel sei zur Bekämpfung des Keuchhustens. Besonders bei ganz kleinen Kindern, wo die narkotischen Mittel, und namentlich Bromoform, nicht ganz ungefährlich erscheinen, war das Antispasmin ein ganz unschuldiges Beruhigungsmittel von sehr schätzenswerther Wirkung. Meistens zeigte sich zuerst eine bedeutende Herabsetzung in der Heftigkeit der Anfälle, und erst nachher eine Abnahme der Frequenz derselben, obwohl es umgekehrt nicht wenige Patienten gab, bei denen zuerst die Zahl der Anfälle herunterging. Die Dosirung schwankte, je nach dem Alter der kleinen Patienten, zwischen 0,01 une 0,04 pro Dosi.

---

1) 29ter medizin. Bericht über die Thätigkeit des Jenner'schen Kinderspitals, in Bern. Commissionsverlag von Schmid, Francke & Cie. 1895.

Chemischer Theil.

Antispasmin ist ein weisses, schwach hygroscopisches Pulver, das sich in Wasser sehr leicht zu einer gelblichen, bis (je nach der Concentration) safrangelben Flüssigkeit löst; dieselbe reagirt alkalisch. Nach Merk (l. c.) ist es als ein Körper zu betrachten, in welchem ein Molecül Narceinnatrium mit drei Molecülen Natrium salicylicum vereinigt ist.

Ob wir hier mit einer chemischen Verbindung zu thun haben, erscheint schon von vorneherein zweifelhaft; es ist nämlich nicht gut denkbar wie ein vollständig gesättigtes Molecül, wie das des salicylsauren Natrons, sich noch mit dem Narceinnatrium chemisch vereinigen kann. Hier wäre das nur durch Vermitllung der Hydroxylgruppe der Salicylsäure möglich. Da man aber annimmt, dass die Reaction der Salicylsäure mit Eisenchlorid (Violettfärbung) auf Bindung des Eisens an der Hydroxylgruppe beruht, so sollte man erwarten, dass das Antispasmin mit Eisenchlorid keine Reaction auf Salicylsäure giebt. Dies ist nun nicht der Fall. Antispasminlösungen geben mit Eisenchlorid die schönste Violettfärbung ohne die geringste Trübung. Diese Reaction spricht schon gegen die Auffassung des Antispasmins als eine chemische Verbindung seiner Componenten.

Es gelang mir aber in anderer Weise den Beweis zu liefern, dass das Narceinnatrium und das salicylsaure Natrium nur ein Gemisch darstellen. Im Aceton ist das salicylsaure Natrium relativ leicht löslich, das Narceinnatrium schwerer. Durch eine lange fortgesetzte Behandlung einer bestimmten

Antispasminmenge mit Aceton, wurde das salicylsaure Natrium aus demselben vollständig entfernt. Es blieb im Reagensrohr eine weisse kristallinische Masse zurück, die sich im Aceton nur sehr wenig löste, nach Verdunstung des Lösungsmittels keine Salicylsäurereaction mehr gab, mikroskopisch aus feinen Nadeln bestand, und in Wasser leicht löslich war; dieser Rückstand konnte also nichts anderes sein als das zurückgebliebene Narceinnatrium.

Die beiden Bestandtheile des Antispasmins, die durch einfache physikalische Mittel von einander zu trennen sind, können also nicht chemisch verbunden sein.

Beim Stehen an der Luft, nehmen die Antispasminlösungen bald eine dunklere Nuance an, die schon bei einer Concentration von 5%, z. B. nach zwei bis drei Wochen, bis braunschwarz werden kann. In verdünnterer Lösung tritt diese Eigenschaft natürlich viel weniger deutlich hervor. Dieses Dunkelwerden ist ausschliesslich auf Einwirkung der Luft auf das salicylsaure Natron zurückzuführen: in einem zugeschmolzenen Glasröhrchen, blieb nämlich die ursprüngliche hellgelbe Farbe der 5-procentigen Lösung, obwohl am Fenster fortwährend dem grellsten Lichte ausgesetzt, während mehr als drei Monate ganz unverändert.

Ferner tritt beim Stehen an der Luft eine zweite Veränderung ein. In kohlensaurem Natron ist das Narcein weniger löslich als in Aetznatron. Durch die Kohlensäure der Luft wird nun dem Narceinnatrium allmählich das Natron entzogen und in Carbonat umgewandelt, und ein Theil der Base wird gefällt. Ebenso wie durch Kohlensäure, wird aus dem Antispasmin das Narcein durch andere Säuren gefällt.

Eine 5-procentige Lösung z. B., wird in einer Uhrschale oft schon nach wenigen Minuten zersetzt, weil hier durch die grosse Oberfläche die Einwirkung der Luft sehr begünstigt wird. Das Mittel muss also in gut verschlossenen Gefässen aufbewahrt werden. Beim durchleiten von Kohlensäure durch eine Antispasminlösung, tritt dieser Narceinniederschlag entsprechend rascher auf. Derselbe besteht aus ganz feinen, mikroskopischen Nadeln, die verfilzt sind. Das Filtrat behält

die ursprüngliche gelbe Farbe der Antispasminlösungen und wird durch die Kohlensäure zunächst nicht weiter verändert.

Das so gewonnene Narcein ist eine weisse, feine, krystallinische Masse, die sich in Wasser nur in Spuren, und in Säuren nur wenig löst; dagegen wird es durch die Aetzalkalien sehr leicht gelöst.

Mit concentrirter Salzsäure gab mein Narcein keine Blaufärbung, welch' letztere, von Claude Bernard als eine spezifische Reaction des Narceins, angeführt wird, von v. Schroeder dagegen für ein Zeichen der Unreinheit gehalten wird.

Merck (l. c.) giebt an, dass der Narceingehalt des Antispasmins etwa 50 % betrage. Da es für meine später zu erwähnenden Versuche von grösster Wichtigkeit war diesen Gehalt genau zu kennen, musste ich denselben zuerst feststellen.

Ich versuchte dies, durch Fällung des Narceins aus einer genau gewogenen Antispasminmenge, zu bestimmen. Zur Fällung benutzte ich zuerst Kohlensäure; es zeigte sich aber bald, dass dadurch nicht alles Narcein gewonnen werden konnte, da es doch etwas in kohlensaurem und doppelkohlensaurem Natron löslich ist. Nachdem das vom Narcein befreite Filtrat einige Tage hindurch in der Kälte gestanden hatte, bildete sich in demselben ein zweiter, nicht unbedeutender Narceinniederschlag. Ferner gingen immer, beim Auswaschen des Narceins auf dem Filter, geringe Mengen desselben in's Waschwasser über.

Bei diesem Anlasse machte ich aber eine andere Beobachtung. Das zum Auswaschen des Narceins benutzte Wasser, zeigte, gegenüber Kohlensäure, ein eigenthümliches Verhalten, nämlich die Bildung eines dünnen flockigen, orangegelben Niederschlags. Derselbe wurde auf dem Filter gesammelt, in concentrirter Salzsäure aufgelöst, und, nach Verdünnung mit Wasser, auf Eisen geprüft. Es bildete sich mit Rhodonkalium die charakteristische Rothfärbung, ebenso mit Ferrocyankalium die Berlinerblaureaction. Das Antispasmin enthält somit auch etwas Eisen, was wohl als eine Verunreinigung von der Darstellung herrührend zu betrachten ist.

Zur Bestimmung des Narceingehaltes musste also eine

andere Methode als die der Fällung mit Säuren gewählt werden.

Die Formel des Narceins ist bekannt. Sie wurde von Andersson und Hesse übereinstimmend festgestellt, wie folgt: $C_{23}\ H_{29}\ N\ O_9$ [1].

Es genügt also den Stickstoff einer gegebenen Antispasminmenge zu bestimmen, um durch einfache Berechnung den Narceingehalt kennen zu lernen, da das Narcein der einzige stickstoffhaltige Bestandtheil des Antispasmins ist.

Zur Stickstoffbestimmung wurde die Methode Kjeldahl gewählt, die bekanntlich darauf beruht, dass durch Kochen mit concentrirter Schwefelsäure, die organischen Substanzen zu Kohlensäure, Wasser und Ammoniak verbrannt werden. Das durch Natronlauge freigemachte Ammoniak wird überdestillirt und titrirt, und die Stickstoffmenge daraus berechnet.

Zwei Bestimmungen wurden gemacht:

Im Kolben I waren 2,0025 Antispasmin.

» » II » 2,0030 »

Die Probe I ergab 0,02765 Gr. N = 1,38 % N.

» » II » 0,02695 » N = 1,36 % N.

Das Molekulargewicht des Narceins ist folgendes:

$C_{23} = 276$
$H_{29} = 29$
$N = 14$
$O_9 = 144$
463

Der Stickstoffgehalt des Narceins beträgt demnach:

$$3{,}02\ \%\ \left(\frac{14}{463}\right)$$

Somit ist der Narceingehalt des Antispasmins nach der Probe I:

$$\frac{1{,}38\ .\ 100}{3{,}02} = 45{,}6\ \%$$

1) Nach Schroeder: Untersuchungen über die pharmacologische Gruppe des Morphins; Archiv für experimentelle Patholog. und Pharmacologie. Band XVII, S. 96. 1883.

und nach der Probe II :

$$\frac{1{,}35 \;.\; 100}{3{,}02} = 44{,}4\ \%$$

oder im Mittel 45 %.

Der ziemlich erhebliche Unterschied zwischen den zwei Proben, erklärt sich dadurch, dass wegen des geringen Stickstoffgehaltes des Narceins, die Fehler mit 33 multipliciert werden $(\frac{463}{14} = 33)$.

Diese Zahlen beziehen sich, wohl bemerkt, nicht auf wasserfreies Antispasmin, das natürlich etwas andere Resultate geben würde. Ich hielt es für meine Zwecke nicht nur für einfacher, sondern geradezu für passender das hygroscopische Wasser unberücksichtigt zu lassen.

Die Versuche und die Verabreichung am Krankenbette können selbstverständlich auch nicht mit wasserfreiem Präparate stattfinden, so dass es mir besonders daran gelegen war, den Narceingehalt meines tagtäglich in Anwendung gezogenen Antispasmins zu kennen.

Geschichtliches über Narcein.

Das Narcein soll also der wirksame Theil des Antispasmins sein, und, wie Merck (l. c.) sagt, hat dieses Alkaloïd bei den früheren Autoren die widersprechendste Beurtheilung erfahren.

In der That ist die Literatur über Narcein ziemlich reichhaltig. Ich werde im Folgenden auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben; eine erschöpfende Uebersicht über die in diesem Gebiete erschienenen Angaben würde weit über den Rahmen dieser Abhandlung hinausgehen; ich werde mich daher damit begnügen, einen kurzen Bericht über die wichtigsten Arbeiten zu geben.

Das Narcein ist von Pelletier, im Jahre 1832, im Opium entdeckt worden.

Orfila [1] erwähnt besonders die chemischen Eigenschaften des Narceins, die übrigens mit denen des jetzt als rein betrachteten Narceins nicht übereinstimmen; er hält aber diese Substanz für ungiftig, da er 4 Gran (0,24 Gramm) in Wasser oder Schwefelsäure gelöst, ohne Nachtheil in die Vena jugularis eines Hundes einspritzen konnte.

Die ersten eingehenden Studien über dieses Alkaloïd aber, stammen von Claude Bernard [2].

Derselbe giebt zuerst an, mit möglichst reinen Substanzen

1) Toxicologie Band II, S. 208 [Ueberstzung von G. Krupp].

2) Comptes-rendus de l'Académie des sciences. Band LIX, S. 406. Recherches expérimentales sur l'opium et ses alcaloïdes.

operirt zu haben, die er von den Firmen Menier, in Paris, und Merck, in Darmstadt, bezogen hatte. Narcein hatte er auch speziell von einem Pariser Apotheker, Guillemette, der dasselbe in der sorgfältigsten Weise selbst bereitet und gereinigt hatte.

Die Autorität Bernard's sowie die Wichtigkeit der Arbeit an und für sich, erfordern dass ich auf dieselbe etwas näher eingehe.

Die Resultate beziehen sich vorzugsweise auf die Methode der subcutanen Einspritzungen, obwohl Bernard auch alle anderen Methoden der Darreichung angewendet habe.

Von allen Opiumalcaloïden sollen nur das Morphin, das Codein und das Narcein eine narkotische Wirkung haben. Das Narcein ruft bei gleicher Dosis einen viel tieferen Schlaf hervor als das Codein, aber die Abstumpfung der Sensibilität geht nicht so weit wie beim Morphin. So reagiren die Thiere im Narceinschlaf noch leicht auf schmerzhafte Reitze, wie z. B. starkes Kneifen einer Extremität.

Aber was ganz besonders den Narceinschlaf characterisiren soll, ist die vollkommene Ruhe. Die mit Morphin, aber ganz besonders die mit Codein narkotisirten Thiere, reagiren constant auf starke Geräusche, wie z. B. energisches Klopfen auf den Tisch. Diese Erregbarkeit durch starke Geräusche, fehlt nun vollkommen im Narceinschlaf.

Auch die Art des Erwachens ist eine ganz verschiedene. Nach dem Narceinschlaf sind die Thiere munter; das Morphin hinterlässt intellectuelle Störungen und gewisse Lähmungssymptome, namentlich Lähmung der hinteren Extremitäten, so dass Hunde eine Zeitlang mehr oder weniger wie Hyänen gehen.

Für die Vivisection soll sich, der vollkommenen Ruhe wegen, der Narceinschlaf ganz besonders eignen. Als Beispiel dieses tiefen Schlafes führt Bernard Folgendes an: Vor der Société de Biologie, narkotisirte er einen Hund, indem er ihm 0,07-0,08 Gramm Narcein in 2 ccm. Wasser gelöst unter die Haut der Achselhöhle einspritzte. Nach ½ Stunde verfiel das Thier in einen so tiefen Schlaf, dass alle Mitglieder dieser

gelehrten Gesellschaft fest überzeugt waren, dass das Thier tot sei. Er musste den Hund in der nächsten Sitzung wieder zeigen, zum Beweise dass er am Leben geblieben war.

Nicht nur bei Hunden, sondern auch bei Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben, Sperlingen, Fröschen, war die Wirkung dieser Opiumalcaloïde gleich. Ueberall war die narkotische Wirkung zu constatiren mit den für jedes einzelne Alkaloïd charakteristischen Besonderheiten. Bernard hat z. B. drei weisse Ratten im gleichen Käfig mit den drei obgenannten Alkaloïden narkotisirt. Beim Berühren des Käfigs, zuckte nur die codeinisirte Ratte ; war die Erschütterung etwas stärker, so zuckten nur das codeinisirte und das morphinisirte Thier, aber das erstere stärker; die narceinisirte Ratte dagegen blieb vollkommen ruhig.

Was die Toxicität der einzelnen Opiumalkaloïde anbelangt, so muss man bemerken dass dieselben nicht nur toxisch, sondern auch krampferzeugend sind. Dies geht z. B. beim Thebain soweit, dass eine frühzeitige Todtenstarre eintritt, wie bei Muskelgiften. Nur das Narcein soll hier eine Ausnahme machen; nach Einnahme toxischer Dosen dieses Alcaloïds, sterben die Thiere in vollkommener Muskelerschlaffung (relâchement).

Schlusssätze Bernard's sind folgende :

Drei verschiedene Eigenschaften der Opiumalkaloïde sind auseinander zu halten : 1° Narkotische Wirkung ; 2° excitirende oder krampferzeugende Wirkung ; 3° toxische Wirkung. Ordnet man diese Substanzen nach dem Grade ihrer narkotischen Eigenschaften, so hätte man : Narcein, Morphin, Codein. Nach der krampferzeugenden Wirkung aufgestellt, käme das Narcein, nach dem oben gesagten, natürlich zuletzt. Endlich, was die Toxicität betrifft, so soll das Narcein in der Mitte der Reihe stehen mit ungefähr gleicher Toxicität wie das Morphin.

Vor diesen Untersuchungen war das Narcein beim Menschen nie angewendet worden. Nachdem es sich bei Thieren als Narcoticum so vortheilhaft gezeigt hatte, musste es natürlich in der ärztlichen Praxis auch geprüft werden.

Die Pariser Aerzte Debout und Béhier waren die ersten die es versuchten. Als Claude Bernard seine Mittheilungen vor der Académie des Sciences machte, waren sie eben im Begriffe ihre Resultate zu veröffentlichen. Bernard sagte dass dieselben mit seinen Experimenten genau übereinstimmten, und fügte hinzu dass das Narcein von nun an definitiv in die Therapie des Menschen aufgenommen worden sei.

Leider waren mir die Originalabhandlungen von Debout und Béhier nicht zugänglich. Béhier constatirte eine eigenthümliche Wirkung auf das uropoetische System, indem das Narcein die Harnentleerung suspendirt, ohne den Drang selbst zum Harnlassen aufzuheben oder zu modificiren. (Citirt nach Eulenburg.)

J.-F.-H. Albers [1], Professor in Bonn, erwähnt einen einzigen Froschversuch, in welchem er dem Thiere 1 Gran (0,06 Gr.) reines Narcein unter die Rückenhaut injicirte. Der Frosch zeigte bald eine erhöhte Reflexerregbarkeit, dann Krämpfe und ging nach 48 Stunden zu Grunde.

Daraus schliesst Albers, dass das Narcein ähnlich wie Morphin wirke, nur nicht so heftig.

Eulenburg [2] hat zahlreiche Experimente mit Narcein beim Menschen gemacht. Er empfiehlt die Methode der subcutanen Einspritzungen, wegen der grösseren Sicherheit der Wirkung und der geringeren erforderlichen Dosis. Er benutzte Lösungen von salzsaurem Narcein in Wasser. In Dosen von $^1/_6$-$^1/_2$ Gran (0,01-0,03 Gramm) bei innerlichem Gebrauche, und von $^1/_8$-$^1/_4$ Gran (0,0075-0,005 Gr.) bei subcutaner Application, zeigte sich niemals toxische Wirkung und die so oft beim Morphingebrauch auftretenden subjectiven Symptome, wie Kopfschmerz, gastrische Störungen, u. s. w.

Die erste Wirkung des Narceins ist nach Eulenburg, bei Gesunden, eine sehr rasch auftretende Pulsverlangsamung,

---

1) Das Opium und Afiium [?] seine Basen und die Meconsäure nach ihrer physiolog. Wirkung. Virchow's Archiv 1863, Band XXVI, S. 225.

2) Das Narcein als Heilmittel. Dtsch. Archiv für Klin. Medic. Band I, S. 55.

der mitunter eine leichte Beschleunigung folgt. Auf die sensiblen Nervenendigungen soll es wirken wie Morphin (wobei Eulenburg annimmt dass das Morphin örtlich, ohne Vermittlung der Centralorgane auf die peripheren Nerven direct wirke).

Die von Béhier constatirte Wirkung auf die Harnorgane konnte Eulenburg nicht bestätigen.

Narcein hat, weder beim Menschen noch bei Thieren, in irgend einem Fall Mycsis hervorgerufen. Es hatte dagegen oft eine leichte Obstipation sur Folge.

Als schmerzstillendes Mittel hat Eulenburg das Narcein vielfach angewendet und kommt zu dem Schlusse dass dasselbe sich als ein werthvolles Surrogat des Morphins bewährt hat, und wegen des gänzlichen Fehlens der unangenehmen Nebenerscheinungen oft demselben substituirt zu werden verdient.

Auch bei Neuralgien und Motilitätsneurosen, war der Effect günstig. Eulenbourg erwähnt einen Fall wo hysterische Anfälle (!) durch Narcein coupirt und ganz geheilt wurden.

Eulenburg schliesst mit folgenden Sätzen, die seine Ansicht kurz resümiren :

« 1° Das Narcein wirkt sowohl innerlich wie hypodermatisch als Sedativum und Soporificum in gleicher Dosis, mit gleicher Sicherheit und Präcision wie Morphin.

2° Das Narcein hat innerhalb dieser Wirkung schätzenswerthe Vorzüge ; es bedingt weder Erscheinungen der Irritation, noch Digestionsstörungen ; der dadurch erzeugte Schlaf ist tief, ruhig, das Erwachen ein vollkommen freies.

3° In einer Reihe von Fällen wird Morphin nicht vertragen oder bleibt von vorneherein, resp. nach wiederholter Anwendung, wirkungslos, während das Narcein auch hier gute Dienste leistet.

4° Das Narcein wirkt als örtliches Anästheticum auf sensible Nerven in gleicher Weise wie Morphin und Atropin, und entfaltet bei (peripheren) Neuralgien eine sehr befriedigende, nicht blos palliative, sondern auch curative Wirkung.

5° Ebenso scheint dasselbe, bei spastischen und convulsivischen Neurosen, einen günstigen Einfluss zu üben, und verdient hier, seines physiologischen Verhaltens wegen, vor dem Morphin den Vorzug. »

Eine ganz andere Beurtheilung aber erfährt das Narcein durch W. v. SCHROEDER [1].

Vor Schroeder hatten übrigens schon einige deutsche Autoren dem Narcein jegliche Wirkung abgesprochen, unter anderen Fronmüller und Kersch.

Das Narcein, mit dem Schroeder experimentirte, stellte sich bei Thierversuchen als vollkommen unwirksam heraus. Kaninchen ertrugen 2,0 Gr. per os ohne die geringste Abweichung von der Norm zu zeigen.

Ebenso hatte es auf Frösche keine Wirkung.

Wie Schroeder durch Vergleiche zwischen den Angaben Pelletier's einerseits und Andersen und Hesse anderseits beweist, war das Narcein das Claude Bernard in den Händen hatte, und durch Guillemette nach dem Pelletier'schen Verfahren bereitet war, ein ganz unreines Präparat. Die Reactionen, der Schmelzpunkt und die Löslichkeitsverhältnisse die von Pelletier festgestellt waren, betrachten Andersen und Hesse gerade als Zeichen der Unreinheit.

Das Narcein, mit welchem Schroeder arbeitete, stammte von Merck und stimmte mit den Angaben von Andersen und Hesse genau überein.

Schroeder wünscht dass jeder Forscher, der sich künftighin mit dem Gegenstand befasst, sich zuerst durch Elementaranalyse von dem Grade der Reinheit seines Präparates überzeuge. « Es wird sich dann zeigen, sagt er, dass Reinheit des Alkaloïds welches wir jetzt als Narcein bezeichnen, auch dessen Wirkungslosigkeit zur Folge hat. »

Wieder günstig dagegen lauten die Resultate von LABORDE [2],

---

1) Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Band XVII. S. 96.

2) Bulletin de l'Académie des sciences. 1888, LII. 19, S 615.

den ich nur nach dem kleinen Berichte in Schmid's Jahrbüchern citiren kann. Er arbeitete aber mit einem unreinem Präparate, das sogenannte **Meconarcein**, d. h. eine Mischung des Narceins mit den anderen, in Aether unlöslichen Opiumalkaloïden. Diese Mischung sollte die gleichen Eigenschaften wie das reine Narcein haben, und in Wasser leichter löslich sein als dieses.

Trotz einer reichhaltigen Literatur, hat sich bis jetzt das Narcein keinen Platz in der allgemeinen ärztlichen Praxis erobert. Die meisten Lehrbücher der Arzneimittellehre erwähnen nur dessen Namen oder fügen blos eine kurze Bemerkung hinzu. Seit den Arbeiten von v. Schroeder, wurde es wohl auch meistens für unwirksam gehalten.

Als Merck das neue Narceinpräparat in den Handel brachte, wurde durch Demme die Aufmerksamkeit der aerztlichen Welt wieder auf dieses Alkaloïd gelenkt.

Es kann also nicht überflüssig sein, durch pharmacologische Versuche dasselbe auch in dieser neuen Form auf seine Wirksamkeit zu prüfen, da besonders nach Merck die vollkommene Reinheit seines Präparates die Fehlerquellen früherer Beobachtungen aufhebt.

Eigene Versuche.

A. Froschversuche.

Zu diesen Versuchen wurde ausschliesslich eine 5%-ige Lösung von Antispasmin gebraucht, und die Dosirung erfolgte mit einer verificirten Pravaz'schen Spritze (Eine Spritze enthält unter diesen Umständen 0,05 der Substanz und jeder Theilstrich der Spritze = 0,005).

Versuch I.

Mässig grosse R. esculenta ♀.

4 h. 10. p. m. Es werden **0,05 Antispasmin** unter die Rückenhaut eingespritzt.

4 h. 20. Der Frosch bleibt unbeweglich auf dem Rücken und dreht sich erst nach mehreren Secunden um, aber spontan. Die Athmung wird unregelmässig; auf starkes Kneifen der hinteren Extremitäten erfolgen nur träge Reactionen.

4 h. 25. Auf den Rücken gelegt, macht das Thier keine Versuche mehr sich umzuwenden. Von Zeit zu Zeit leichte Krämpfe von 1-2 Secunden Dauer; die Schwimmhäute werden gespannt.

4 h. 30. So gut wie keine Reaction mehr. Athmung unregelmässig, bedeutend langsamer als bei einem Controlthier.

4 h. 50. Athmung stockt; das Herz schlägt nur noch alle vier Secunden; die Contractionen sind aber sehr langsam, wurmartig, so dass eine eigentliche Pause zwischen zwei Contractionen nicht zu Stande kommt.

6 h. Cornealreflex erhalten. Auf starkes Kneifen erfolgen nur schwache Bewegungen. Herz schlägt immer noch alle vier Secunden, aber schwächer.

9 h. Zustand unverändert.

Exitus während der Nacht. Am folgenden Morgen, Section: Herz blutleer.

Versuch II.

Mässig grosse R. temporaria ♀.

9 h. 15. **0,05 Antispasmin.**

10 h. Das Thier springt noch spontan umher und reagirt auf jeden Reiz.

10 h. 15. Noch **0,025 Antispasmin.**

10 h. 35. Auf den Rücken gelegt, kann sich das Thier erst nach langen Bemühungen umwenden.

11 h. Auf Essigsäurereiz, nur leichte tonische Krämpfe der ganzen Körpermusculatur. Athmung steht still.

11 h. 45. Spontane, tetanische Krämpfe von Zeit zu Zeit.

12 h. Auf Lageveränderungen reagirt der Frosch nur noch mit kleinen Zuckungen.

Ueber Mittagszeit, Exitus. Herzstillstand in Diastole.

Versuch III.

Mässig grosse R. temporaria ♀.

3 h. 25. **0,01 Antispasmin.**

4 h. 15. Ein Stück Filtrirpapier mit Essigsäure getränkt auf den Rücken des Thieres gebracht, kann nicht mehr weggewischt werden; der Frosch macht nur einige vergebliche Bewegungen dazu.

4 h. 50. Das Thier bleibt meist ruhig auf dem Rücken liegen; nur bei sehr starken Reizen dreht es sich mühsam um. Athmung setzt während langen Pausen aus.

5 h. 15. Der Frosch fängt an wieder spontan zu springen. Athmung besser.

Im Laufe des Abends hat sich der Frosch vollständig erholt und bleibt gesund.

Dass diese Erholung mitunter nur scheinbar ist, beweist folgender Versuch.

Versuch IV.

Mässig grosse R. temporaria ♀.

Donnerstag morgens 9 h., **0,05 Antispasmin.**

9 h. 30. Der Frosch reagirt träger.

10 h. 25. Er bleibt oft lange auf dem Rücken liegen, dreht sich aber doch spontan um. Athmung steht still. Cornealreflex vorhanden.

11 h. Das Thier kann sich nicht mehr umdrehen. Auf starke Reize lebhafte Zuckungen der ganzen Körpermusculatur.

6 h. Abends. Zustand unverändert.

Freitag morgens. Der Frosch reagirt auf jeden Reiz, wenn auch etwas träge; er kann sich wieder umdrehen.

Samstag. Das Thier scheint ganz erholt zu sein.

Sonntag, gegen Abend, wird es wieder weniger lebhaft, und in der Nacht von Sonntag auf Montag ging es zu Grunde, ohne dass eine unmittelbare Todesursache zu ermitteln war. Der Frosch war unter der gleichen Glocke wie ein anderer der munter blieb.

Versuch V.

Mittelgrosser Frosch ♀.

0.005 Antispasmin haben gar keine Symptome hervorgerufen.

Versuch VI.

Kleiner Frosch, 25 Gr. ♀.

10 h. 0,005 Antispasmin.

11 h. 0,005 »

12 h. 0,005 »

Der Frosch hat niemals irgend ein krankhaftes Symptom gezeigt.

Versuch VII.

Mittelgrosse, etwas abgemagerte R. temporaria.

Dienstag morgens, 10 h., 0,01 Antispasmin.

11 h. 0,01 Antispasmin.
12 h 0,01 »
3 h. 30. Der Frosch fängt an träge zu reagiren, kann Essigsäure nicht mehr von seinem Rücken wegwischen. Bleibt auf dem Rücken liegen.
Mittwoch morgens, 8 h. Zustand unverändert.
Donnerstag morgens, 8 h. » »
Der Teller auf welchem der Frosch gelegen hatte, wurde mit etwas Aq. dist. abgewaschen; das Waschwasser giebt mit Eisenchlorid starke Salicylsäurereaction.
Abends, gegen 7 Uhr, Exitus. Herz in Diastole.

Versuch VIII.

Zwei weitere Versuche die ich bei zwei möglichst gleichen Fröschen mit je 0,05 Antispasmin anstellte, hatten die gleichen Resultate. Die zwei Thiere gingen unter Aufhoren der Athmungs- und Herzthätigkeit, mit leichten Krämpfen, zu Grunde. Bei beiden war das Herz in Diastole still gestanden.

Der erste Frosch war nach ungefähr zwei Stunden zu Grunde gegangen, der zweite erst nach 7 Stunden. Beim ersten gab die Flüssigkeit in der Schale, auf der er gelegen hatte, eine so schwache Salicylsäurereaction, dass dieselbe nicht ganz eindeutig war; beim zweiten Frosch war dieselbe Reaction sehr stark. Der Grund des früheren Todes des ersteren war also sehr wahrscheinlich in der schlechteren Function der Excretionsorgane zu suchen.

Um nun die Excretion des Giftes aus dem Körper möglichst zu begünstigen, wird folgendermassen verfahren:

Versuch IX.

Grosser Frosch ♂ (48 Gramm schwer), bekommt 0,05 Antispasmin und wird in fliessendem Wasser gelassen.

Der Tod erfolgt trotzdem unter den gleichen Symptomen wie bei den vorigen, in der Zeit von circa 12 Stunden. Bei der Section, am folgenden Tag, war das Herz noch mechanisch reizbar, schlug ein Paar Mal und blieb schliesslich in Systole stehen.

Durch mehrfache Wiederholung desselben Versuches mit 0,05 Antispasmin, ergab sich also, dass dies die tötliche Dosis sei.

Hievon konnte ich nur eine einzige Ausnahme sehen.

Bei einem meiner ersten Versuche hatte ich diese Dosis von 0,05 Antispasmin injicirt, aber ohne irgend eine Reaction von Seiten des Thieres bemerken zu können. Um zu sehen ob vielleicht ein Fehler in der Dosirung vorgefallen wäre, stellte ich den Frosch bei Seite und wiederholte den Versuch nach einigen Tagen mit aller Vorsicht. Wiederum reagirte das Thier in keiner Weise.

Von nun an folgen Versuche mit den einzelnen Bestandtheilen des Antispasmins.

Versuch X.

Kleiner Frosch, 27 Gr. ♀.

9 h. 45. Unter die Rückenhaut 0,025 **Natr. salicylic.**

10 h. 30. Der Frosch bleibt auf dem Rücken liegen und macht nur hie und da vergebliche Versuche sich umzudrehen. Athmung unregelmässig, während langer Pausen aussetzend.

11 h. Der Frosch liegt auf dem Rücken bewegungslos; auf starke Reize kleine Zuckungen. Athmung stockt.

11 h. 45. Exitus. Ventrikel in Systole, der linke Vorhof schlägt noch.

Versuch XI.

Grosse R. temporaria, 48 Gr. ♀.

12 h. 0,024 Natr. salicylic. (genau 0,5 prokilo).

3 h. Auf den Rücken gelegt, macht der Frosch einige vergebliche Versuche sich umzudrehen, bleibt dann ruhig. Hie und da kleine spontane Bewegungen. Cornealreflex erhalten. Athmung ganz unregelmässig, setzt zeitweise aus.

4 h. 30. Absolute Unbeweglichkeit auf dem Rücken; nur auf starkes Kneifen der Extremitäten ertolgen kleine Zuckungen. Cornealreflex erhalten.

Während der Nacht erfolgt Exitus.

Vorhöfe stark mit Blut gefüllt, Ventrikel blutleer.

Versuch XII.

R. temporaria, 40 Gr. schwer ♀.

12 h. 0,04 Antispasmin (1,0 Gr. prokilo).

3 h. Auf den Rücken gelegt macht das Thier vergebliche Versuche sich umzuwenden. Auf starke Reize kleine Zuckungen, auch hie und da schwache spontane Bewegungen. Cornealreflex erhalten. Athmung nur zeitweise im Spiel, ganz unregelmässig.

4 h. 30. Absolute Unbeweglichkeit, oder nur bei starken Reizen schwache Reactionen. Cornealreflex erhalten.

Am Abend, Exitus. Vorhöfe stark mit Blut gefüllt. Ventrikel blutleer, systolisch.

Versuch XIII.

Zwei Frösche mittlerer Grosse bekommen je 0,025 **Narcein puriss.** in verdünnter Natronlauge q. s. gelöst, subcutan.

Bei keinem war, während drei Tagen, die geringste Wirkung zu constatiren.

Versuch XIV.

Zwei mittelgrosse Frösche bekommen je 0,05 **Narcein puriss.**

Wie im vorhergehenden Versuch war bei beiden niemals eine Wirkung zu constatiren.

Aus diesen Versuchen geht hervor :

1° Die tötliche Dosis Antispasmin für Frösche beträgt im Mittel 0,05.

2° Die tötliche Dosis salicylsauren Natriums ist für gleiche Thiere circa 0,025.

3° Das Narcein hat bei Froschen bis zu Dosen von 0,05 keine Wirkung entfaltet.

4° Stets wurden durch salicysaures Natrium dieselben

Symptome hervorgerufen wie durch Antispasmin, und zwar durch ersteres in der halben Dosis des letzteren.

5° Das Narcein ist also auf Frösche unwirksam.

6° Die Wirkung des Antispasmins auf Frösche beruht also ausschliesslich auf dessen Gehalt an salicylsaurem Natron.

B. Kaninchenversuche.

Wie ich es an Fröschen constatirt hatte, dass das Narcein unwirksam war, habe ich natürlich auch bei Kaninchen gleich die einzelnen Bestandtheile des Antispasmins einzeln geprüft.

Versuch I.

Graugelbes Kaninchen ♀, 1775 Gr. schwer.

10 h. **0,1 Antispasmin** subcutan.

3 h. Kein Symptom bis jetzt.

3 h. 15. Noch einmal 0,1 Antispasmin.

Das Thier hat keine Abweichung von der Norm gezeigt.

Versuch II.

Dasselbe Thier am folgenden Tag.

8 h. 35. **1,77 Gr. Antispasmin** (1,0 Gr. prokilo) in 10 ccm. Wasser gelöst durch die Schlundsonde in den Magen gebracht.

Nachher noch 10 ccm. Spülwasser.

Tagesüber war das Thier ganz munter, frass und soff.

Am folgenden Tag hat das Kaninchen noch nicht urinirt (seit 24 Stunden). Durch pressen auf die Blase wird etwas Urin entleert, der eine starke salicylsäurereaction giebt.

Erst nach 7 Tagen verschwand die Salicylsäurereaction gänzlich aus dem Urin. Während dieser Frist war das Thier immer munter, und hatte sogar um 50 Gr. zugenommen (K. G. 1825 Gr.).

Versuch III.

Ein weisses Kaninchen (albino) ♂, 2200 Gr., erhält durch die Schlundsonde **2,2 Gr. Antispasmin** (1,0 prokilo) in 20-30 ccm. Wasser gelöst.

Ebenso wenig wie beim vorigen Versuch konnte man eine Wirkung erkennen; auch in diesem Falle war erst nach 7 Tagen der Urin frei von Salicylsäure, und am Ende dieser Frist hatte das Thier um 40 Gr. zugenommen (K. G. 2240 Gr.)

Versuch IV.

Graues Kaninchen ♀, 2000 Gr.

9 h. 50. **2.0 Gr. Antispasmin** subcutan in wenig Wasser gelöst.

11 h. 25. Das Thier hat wiederholt gesoffen; sonst nichts Besonderes zu bemerken.

3 h. 50. Athmung etwas beschleunigt gegenüber derjenigen eines Controlthieres; es hat bis jetzt nicht gefressen aber ziemlich viel gesoffen.

8-9 h. Abends. Das Kaninchen rutscht auf der glatten Unterlage (Blech), so dass es oft auch auf dem Bauch liegt. Beim Anstossen fällt es auf den Rücken um, setzt sich aber sofort selbst wieder auf.

Folgender Tag, 9 h. morgens. Das Thier hat noch Mühe sich auf der glatten Unterlage aufrecht zu halten; es frisst ein wenig. Urin giebt eine starke Salicylsäurereaction.

1 h. Das Thier frisst und ist munter. Bis zum folgenden Morgen hat es sich vollständig erholt.

Versuch V.

Graues Kaninchen ♂, 2025 Gr.

11 h. 45. Subcutan **1,01 Natrium salicylicum** (0,5 prokilo).

Das Thier hat in keiner Weise reagirt.

Versuch VI.

Weisses Kaninchen (albino) 2240 Gr. (dasselbe wie im Versuche III, 8 Tage später).

3 h. 10. **3,6 Gr. Antispasmin** subcutan (1,5 prokilo).

5 h. 30. Das Thier ist munter, nur hat es Diarrhoe.

Folgender Tag. Der Urin der Nacht ist hellroth; diese Farbe rührt aber sicher nicht von Hämoglobin her (chemisch und spectroscopisch untersucht). Dieser Urin ist übrigens eiweissfrei. Das Thier ist munter, frisst und säuft.

Versuch VII.

Graugelbes Kaninchen ♀, 1825 Gr. (dasselbe wie im Versuche I und II, 9 Tage später).

3 h. 30. **1,37 Natron Salicylicum** subcutan (0,75 prokilo).

Das Thier blieb ganz munter. Urin gelb., klar, giebt starke Salicylsäurereaction.

Versuch VIII.

Weisses Kaninchen (albino) ♂, 2310 Gr.

11 h. 15. **2,31 Gr. Natr. salicylicum** subcutan (1,0 prokilo).

11 h. 40. Das Thier bleibt ruhig und lehnt sich an die Wand des Käfigs. Pupillen klein. Athmung beschleunigt.

3 h. Das Thier macht einen besseren Eindruck.

4 h. Pupillen grösser (die Beleuchtung hat zwar bedeutend abgenommen; trüber Wintertag).

6 h. Plötzliche Unruhe; das Thier springt ängstlich umher; 30 Secunden - 1 Minute dauernde starke Krämpfe. In den Zwischenpausen schnelle Athmung (90), Puls kaum zu zählen.

6 h. 05. Thier bleibt ruhig auf der rechten Seite liegen. Cornealreflex erhalten. Pupillen gross.

6 h. 12. Neuer Krampfanfall. Dauer desselben 10 Secunden. Puls 186, regelmässig. Athmung oberflächlicher.

6 h. 13. Neuer aber schwächerer Anfall von 7 Secunden Dauer, sehr starke Dyspnœ; das Thier schreit. Cornealreflex erhalten.

6 h. 16. Es folgen sich mehrere schwächer werdende

Anfälle, bis das Thier unter Schreien und Athemnoth zu Grunde geht, um 6 h. 20.

Am folgenden Morgen, Section. Todtenstarre stark ausgesprochen. Lungen etwas hyperämisch, überall lufthaltig. Schleimhaut der Trachea und der Bronchien stark injicirt. Die grossen Venen (Jugulares, Cavæ) prall mit geronnenem Blut gefüllt, schwarz. In allen Abschnitten des Herzens, namentlich aber im rechten Herzen, viel geronnenes Blut (cruor).

Versuch IX.

Graugelbes Kaninchen ♀, 2125 Gr. schwer.

4 h. 35. **4,25 Antispasmin** subcutan, in wenig Wasser gelöst (2,0 prokilo)

6 h. Noch nicht viel zu bemerken. Das Thier ist nur etwas ruhiger als sonst und hat, wie es scheint, etwas Dyspnœ. Pupillen mittelgross, reagiren auf Licht.

7 h. 25. Zustand derselbe.

8 h. Das Thier wird unruhig; starkes Zittern am ganzen Körper. Kopf nach links auf dem Boden liegend; Pupillen kleiner als sonst. Athmung tief, etwas beschleunigt.

8 h. 05 Kleiner Krampanfall. Athmung schneller. Puls wegen der Bewegungen des Thieres nicht zu zählen.

8 h. 06. Noch einige Zuckungen und das Thier verendet ohne weitere Anfälle. Sofort nach dem Tode wird die Pupille wieder gross.

Section am folgenden Tag. Todtenstarre stark ausgesprochen. Unter der Haut, an den Injectionstellen (es waren, wegen des grossen Quantums Antispasmins, deren mehrere nöthig) findet man dicke weisse Klumpen, die sich schon makroskopisch unmöglich als Fett betrachten lassen, schon der Anordnung und der Lage wegen. Mikroskopisch bestehen diese Massen aus lauter ganz feinen, schönen Nadeln, die zu

Büscheln verfilzt sind. Es ist also das aus dem Antispasmin in den Gewebsmaschen gefällte Narcein.

Die grossen Venen stark mit geronnenem Blut gefüllt (cruor). Auch in allen Herzabschnitten, namentlich aber im rechten Vorhofe viel cruor. Lungen etwas hyperämisch. Schleimhaut der Trachea und der Bronchen sehr stark injicirt, blauroth.

Versuch X.

Weisses (albino) Kaninchen ♂, 2080 Gr. schwer.

9 h. 2,0 Gr. **Narcein puriss.** in ganz wenig Natronlauge gelöst, subcutan (1,0 Gr. prokilo).

12 h. Das Thier ist bis jetzt ruhig in seinem Käfige geblieben, macht wenig spontane Bewegungen. Pupillen mittelgross; am Thiere überhaupt nichts besonders zu constatiren.

2 h. Das Thier frisst und ist munter. Der Urin der am Nachmittag gelassen wurde, war sehr stark roth gefärbt, wie im Versuche VI.

Am folgenden Tag ist der Urin noch roth, das Thier sonst ganz munter.

Versuch XI.

Drei verschiedene Kaninchen werden gleichzeitig mit Antispasmin, salicylsaurem Natron und Narcein so behandelt, dass das eine 2,0 Gr. prokilo Antispasmin bekommt. Dem entsprechend dass das Antispasmin 45 % Narcein enthält, bekommt das zweite $\frac{45 \cdot 2}{100} = 0{,}9$ Gr. Narcein prokilo.

Das dritte endlich erhält salicylsaures Natron, und zwar $\frac{55 \cdot 2}{100} = 1{,}1$ Gr. prokilo, weil das salicylsaure Natron 55 % des Antispasmins ausmacht [1].

1) Diese Rechnung ist allerdings nicht ganz exact; es ist das mit dem Narcein verbundene Natrium unberücksichtigt gelassen, weil dessen Menge unbekannt ist. Nimmt man an dass 1 Molecul Na OH sich mit 1 Molecul Narcein verbindet, so würde das Natronhydrat ungefähr 8,6 % des Narceins ausmachen, d. h. das Antispasmin besteht ziemlich genau aus gleichen Theilen Narceinnatrium und Natr. salicyl.

I. Weiss und schwarz gefleckte Kaninchen ♀, 1870 Gr.

11 h. 15. 3,74 **Antispasmin** subcutan (2,0 prokilo).

3 h. Das Kaninchen bleibt ruhig im Käfig. Athmung verlangsamt, angestrengt; oft Zittern am ganzen Körper.

4 h. 15. Starkes Zittern; das Thier neigt den Kopf und stützt ihn auf dem Boden immer auf der linken Seite. Ein kleiner Krampfanfall tritt auf. Athmung angestrengt, nicht beschleunigt.

4 h. 18. Das Thier legt sich auf den Boden auf der linken Seite und hat hie und da kleine Zuckungen der ganzen Körpermusculatur.

4 h. 23. Athmung langsam (weniger als 60 in der Minute), angestrengt. Kleiner Kramptanfall, wobei die Pupille sich stark dilatirt. Nach einigen starken Athemzügen Exitus, ohne wesentliche Krämpfe.

Die Section ergiebt wieder den gleichen Befund, nämlich die dicken, weissen Klumpen des Narceins unter der Haut, an den Injectionsstellen; starke Füllung der grossen Venen und des Herzens, namentlich des rechten, durch geronnenes Blut, und Injection der Tracheal- und Bronchialschleimhaut.

II. Weisses Kaninchen ♂, 2235 Gr.

11 h. 40. **2,01 Narcein puriss.** Merck, in verdünnter Natronlauge gelöst (0,9 prokilo).

Das Thier hat in keiner Weise auf das Mittel reagirt und ist ganz munter geblieben.

III. Graues Kaninchen ♂, 2530 Gr.

10 h. 35. **2,8 Natr. salicyl.** (1,1 prokilo), subcutan.

12 h. Das Thier lehnt sich an die Wand des Käfigs oder ruht zeitweise auf dem Bauche, mit nach vorne und nach hinten ausgestreckten Extremitäten. Beim Versuche dasselbe an den Ohren zu heben, tritt ein kleiner Krampfanfall auf.

6 h. 40. Das Thier erholt sich allmählich.

Am folgenden Tag war es wieder ganz munter.

Versuch XII.

Dieser Versuch ist die Wiederholung des letzteren. Zwei Kaninchen von demselben Wurfe bekommen das eine Antispasmin, das andere salicylsaures Natron.

I. Graues Kaninchen ♀, 1830 Gr.

10 h. 50. Einspritzung von 3,6 **Antispasmin** (2,0 prokilo).

12 h. Athmung sehr beschleunigt, oberflächlich.

1 h. 40. Das Thier springt im Käfig herum, in grösster Unruhe; ein Krampfanfall tritt auf, in welchem das Thier zu Grunde geht.

Der Sectionsbefund ist wieder ganz derselbe. Dicke, weisse Klumpen von Narcein unter der Haut. Grosse Venen prall mit geronnenem Blut gefüllt. In allen Abschnitten des Herzens, mit Ausnahme des linken Ventrikels, geronnenes Blut. Lungen etwas hyperämisch.

II. Gelbgraues Kaninchen ♂, 1900 Gr.

9 h. 30. **2,0 Gr. Salicylsaures Natron,** subcutan (1,1 prokilo).

10 h. 50. Athmung verlangsamt, dyspnoisch.

3 h. Das Thier schwankt stark beim Gehen, säuft jeden Augenblick.

6 h. Zustand unverändert.

Am folgenden Tage ging es dem Thiere besser; es schwankte noch stark und zitterte beim Gehen, erholte sich aber bis zum Abend vollkommen.

Versuch XIII.

Um mich darüber zu orientiren ob eine **Angewöhnung** am salicylsauren Natron rasch auftritt, hatte ich ein erstes Mal einem graugelben Kaninchen ♀, von 1735 Gr., eine Dosis von **0,5 Natr. salicyl.** beigebracht.

Nach sechs Tagen, als die Salicylsäurereaction aus dem Urin vershwunden war, gab ich ihm eine neue Dosis von **1,0 Gr. Natr. salicyl.** in der Absicht von nun an langsam zu steigen, um zu sehen wie viel das Thier ertragen könne.

Schon eine Stunde nach der Einspritzung war das Thier

ganz ruhig im Käfig und fing auch bald an im Gehen zu schwanken.

Es zeigten sich dann genau dieselben Erscheinungen wie in den vorigen Versuchen, und am folgenden Tag, ungefähr 30 Stunden nachdem es das salicylsaure Natron bekommen hatte, ging das Thier in einem Krampfanfall zu Grunde.

Die Section ergab wieder ganz denselben Befund, mit Ausnahme natürlich der Narceinklumpen unter der Haut. Die grossen Venen und das Herz waren stark mit coagulirtem Blute gefüllt.

Die tötliche Dosis für dieses Thier war blos zwischen 0,5 - 0,6 Gr. prokilo gewesen.

Versuch XIV.

Die zwei Kaninchen, denen in den Versuchen XI und XII Natr. salicyl. eingespritzt worden war und sich danach erholt hatten, bekommen 10, resp. 12 Tage später, die tötliche Dosis Antispasmin (2,0 prokilo).

Das graue Kaninchen nº III, aus dem Versuch XI, ist jetzt 2750 Gr. schwer, hat also um 220 Gr. zugenommen. Es erhält subcutan 5,5 Gr. Antispasmin.

Das Kaninchen II, aus dem Versuche XII, ist jetzt 1800 Gr. schwer, also 100 Gr. weniger als vor etwa acht Tagen. Diesem spritzte ich 3,6 Gr, Antispasmin subcutan ein.

Unter dem schon bekannten Symptomenbild gehen beide Thiere in Zeit von zwei bis vier Stunden zu Grunde.

Hier wieder der schon vielfach beschriebene Sectionsbefund. Insbesondere möchte ich noch speziell betonen, dass unter der Haut, an den Injectionsstellen, förmliche Haufen von Narcein sich herauskratzen liessen.

Versuch XV.

Zwei Kaninchen von demselben Wurfe werden wie in den Versuchen XI und XII behandelt, das eine mit Antispasmin, das zweite mit Natr. Salicylicum.

I. Gelb und weiss gefleckter Kaninchen ♂, 1590 Gr. schwer, erhält subcutan 3,18 **Antispasmin** (2,0 prokilo).

Während des Tages, oft Zittern und Zuckungen; oberfläch-

liche und rasche Athmung. Gegen Abend bessert sich der Zustand, und am folgenden Tag war das Thier vollständig erholt.

II. Gelb und weiss gefleckte Kaninchen ♀, 1200 Gr., erhält subcutan **1,2 Gr. Natr. Salicyl.** (1,0 prokilo).

Es zeigte dieselben Symptome wie das Thier I, nur erholte es sich noch etwas rascher als dieses, so dass beide wieder munter sind.

Fassen wir die Resultate der Experimente an Kaninchen zusammen, so kommen wir zu folgenden Sätzen :

1° Die letale Dosis des Antispasmins ist 2,0 Gr. prokilo Kaninchen (eine einzige Ausnahme, Versuch XV).

2° Das Narcein hat, bis zu Dosen von 1,0 Gr. prokilo, keine Wirkung zur Folge gehabt.

3° Die letale Dosis des Salicylsauren Natriums schwankt um 1,0 Gr. herum prokilo Kaninchen; es scheinen aber ausserordentliche Verschiedenheiten in der individuellen Widerstandsfähigkeit gegenüber diesem Mittel vorzukommen.

4° Das Narcein wird aus dem Antispasmin in dem subcutanen Bindegewebe gefällt; nach dem Tode des Thieres findet man es daselbst in solcher Masse, dass es jedenfalls nur in ganz minimalen Mengen resorbirt worden, und an dem Tode nicht schuld sein kann.

Die zwei Fälle wo Kaninchen an Antispasmin zu Grunde gingen, während sie vorher auf salicylsaures Natron nur wenig reagirt hatten, sind mir bis jetzt nicht erklärlich; auch hier kann das Narcein nicht den Tod hervorgerufen haben, da es nach dem Tode unter der Haut noch unresorbirt vorgefunden wurde.

Also ist auch bei Kaninchen das Narcein unwirksam.

C. Versuche an einem Hunde.

Versuch I.

Kleiner Hund, schwarz ♂, 4300 Gr. schwer.

9 h. 2,15 Gr. Antispasmin (0,5 prokilo) in Milch gelöst nimmt der Hund spontan.

Erst zwischen 1-2 Uhr wird das sonst sehr lebhafte Thier etwas ruhiger und sieht krank aus. Beim Gehen spreitzt es die Extremitäten weit auseinander und läuft ganz unsicher. Besonders scheinen die hinteren Extremitäten schwach zu sein. Das Thier frisst nichts, säuft dagegen viel.

Am folgenden Tag war der Hund wieder ganz munter.

Versuch II.

Derselbe Hund, mehrere Wochen später, erhält durch die Schlundsonde 2,0 Gr. Narcein puriss. in verdünnter Natronlauge gelöst und mit etwas Milch vermischt. Er zeigte nicht das geringste Symptom.

Andere Versuche mit Antispasmin oder salicylsaurem Natrium sind fast alle misslungen, da der Hund jedes Mal die eingenommene Substanz bald wieder erbrach.

D. Versuche am Menschen.

Selbstversuche.

Im Anfange meiner Arbeit, als ich noch keine persönliche Erfahrung mit dem Antispasmin gemacht hatte, nahm ich bei Gelegenheit eines mich im Anfange des Winters quälenden Hustens, 0,2 Antispasmin. Diese Dosis hatte übrigens keine nennenswerthe Wirkung.

2ter Versuch.

Nachdem ich durch Kaninchen oder Hundeversuche mich von der Unwirksamkeit des Narceins überzeugt hatte, wollte ich wieder das Antispasmin an mir selbst erproben. Dies war, wohl bemerkt, wenigsten 3 - 4 Wochen nach Einnahme der ersten Dosis, und um dem Vorwurfe der allmähligen Angewöhnung zu entgehen, musste ich gleich ziemlich starke Dosen nehmen. Deshalb nahm ich zum ersten Mal 2,0 Gr. Antispasmin in etwas Wasser gelöst. Nebenbei bemerkt, schmeckt das Mittel sehr bitter, und es wundert mich dass

Kinder dasselbe ohne Corrigens nehmen. Ich hatte diese 2 Gr. etwa um 3 Uhr Nachmittags absorbirt.

Schon um 5 Uhr hatte ich eine starke Salicylsäurereaction im Harne, sonst war gar nichts besonderes aufgetreten. Ich konnte meine Arbeit ohne eine Spur von Somnolenz oder etwas dergleichen fortsezten und am Abend war ich im Theater.

Am folgenden Tag hatte ich noch eine starke Salicylsäurereaction im Urin, aber subjectiv hatte ich überhaupt gar nichts empfunden.

3ter Versuch.

Wiederum 2-3 Wochen später nahm ich eines Morgens, um 10 Uhr, 4,0 Gr. Antispasmin in Lösung. Da diese Dosis wenigstens 2,0 Gr. Natr. salicyl. enthält, war ich auf etwas Ohrensausen gefasst.

Um 12 ½ Uhr, ass ich mit sehr gutem Appetit zu Mittag. Um 2 Uhr, nachdem ich drei Treppen hinauf gesprungen war, hatte ich nur während 2-3 Minuten ein leichtes Ohrensausen, das ich unten anderen Umständen vielleicht nicht einmal bemerkt hätte. Sobald meine Herzthätigkeit etwas abnahm, verschwand auch das Sausen.

Auch dieses Mal konnte ich nicht die geringste narkotische Wirkung constatiren, und wurde in keiner Weise dadurch in meiner Arbeit gestört.

4ter Versuch.

Zwei meiner Tischgenossen hatten die Freundlickeit je eine Dosis Antispasmin versuchsweise einnehmen zu wollen, nachdem ich ihnen versprechen konnte, dass die Sache ganz ungefährlich sei.

Die Herren A. L., Cand. jur. und A. A., Cand. phil. bekamen jeder, unmittelbar vor dem Mittagstisch, je 1,0 Gr. Antispasmin. Der erstere klagte bald über ein leichtes Ohrensausen, ohne natürlich dass ich ihm vorher etwas von der Wirkung der Salicylsäure gesagt hätte. Dieses Symptom hielt aber kaum ½ Stunde an, und nachher fühlte er sich eben sowohl als je.

Der zweite sagte mir am folgenden Morgen, dass er nichts empfunden hatte, nur habe er Nachts nicht so gut geschlafen wie sonst.

Also, in beiden Fällen, wenigstens keine narcotische Wirkung.

Klinischer Theil.

Die interessantesten Beobachtungen mit dem Antispasmin und der eigentliche Zweck dieser Arbeit wären natürlich die Feststellung der Wirksamkeit des Präparates am Krankenbette gewesen.

Gestützt auf die günstigen Resultate von Prof. Demme und Dr Stoss, in Bern, sowie von Dr Frühwald, in Wien, hatte ich diese Arbeit mit der vollen Ueberzeugung begonnen, dass der wirksame Antheil des Narceinnatrium-Natrium salicylicum im wesentlichen das Narcein sei.

Sehr bald aber, als ich die ersten experimentellen Controlversuche mit salicylsaurem Natron angestellt hatte, kam als logischer Schluss derselben die Ueberzeugung, dass auch bei Keuchhusten das Narcein unwirksam sei, und dass die günstige Beeinflussung des krampfhaften Hustens einzig und allein auf Rechnung des salicylsauren Natrons zu setzen sei, was natürlich eine narkotische Natur der Wirksamkeit nicht ausschliesst.

Mein Bestreben war nun natürlich das, auch letzteres Mittel bei Pertussis zu versuchen. Hr. Dr Stoss hatte die Freundlichkeit mich das poliklinische Material des Berner Kinderspitals dazu benutzen zu lassen, und mich in meinen Beobactungen in der gütigsten Weise zu unterstützen.

Leider war der Moment nicht sehr günstig gewählt. Zwar herrschte wohl in Bern Keuchhusten; der Charakter desselben war aber relativ gutartig, und gerade als diese Arbeit

begonnen wurde, war er schon im Verschwinden begriffen, so dass sehr bald nur wenige vereinzelte Fälle zur Beobachtung kamen. Dazu kommt noch der Umstand dass diese spärlichen Fälle nur ambulant beobachtet werden konnten, so dass man einzig und allein auf die Angaben der Eltern angewiesen war, die besonders in der poliklinischen Praxis so wenig zuverlässig sind. Die Mütter der kleinen Patienten, die oft ihren Antheil am täglichen Brod verdienen müssen, finden nämlich kaum die nöthige Zeit um ihre Kinder zu pflegen und zu beobachten und bleiben auch sehr oft aus.

Wir gaben oft demselben Kranken eine Zeitlang salicylsaures Natron, und dann Antispasmin, oder umgekehrt, um einen möglichst guten Vergleich zwischen beiden Mitteln zu machen.

Das Antispasmin verschrieben wir, wie gewöhnt, in 3‰ Lösung ohne Corrigens; in dieser schwachen Concentration ist der bittere Geschmack nicht so ausgesprochen; wird das Mittel einmal nicht gerne genommen, so kann man z. B. etwas Elixir pectoral. der schweizerischen Pharmacopoe zusetzen (Succ. liquiritiæ 2,0; Aq. fœnicul. 6,0; Liq. Ammon. anisat. 2,0). Die Verabreichung in schwachen Concentrationen hat den Vortheil, dass das Mittel sich viel besser hält. In 5-10-procentigen Lösungen, wie sie z. B. Fruhwald verschreibt, tritt oft, schon nach wenigen Stunden oder Tagen, ein weisser Narceinniederschlag auf, infolge Einwirkung der Kohlensäure der Luft, wenn die Flasche nicht gut verschlossen ist. Das Licht allein hat, wie schon gesagt, keinen Einfluss.

Von dieser 3‰-gen Lösung liessen wir bei ganz kleinen Kindern kaffeelöffelweise, bei grösseren essl öffelweise nehmen, so dass die Einzeldosis zwischen 0,015 und 0,05 schwankte. Das salicylsaure Natron verschrieben wir zu 0,25-1,0 pro Die.

Die allerdings leider nur spärlichen Vergleiche, die in dieser Weise gemacht werden konnten, ergaben kein abschliessendes Resultat. In vielen Fällen sollte das Natrium salicylicum entschieden günstig gewirkt haben. Eine Mutter

z. B. gab an, dass die Zahl der Anfälle abgenommen habe bald nach Beginn der Behandlung; die Mutter blieb dann eine Zeitlang aus, kam aber später wieder und bat um das Mittel, da die Kleinen wieder schlechter daran seien, seitdem sie nichts mehr hatten. Bei anderen, dagegen, war der Zustand unverändert geblieben.

Das Antispasmin hat, im Allgemeinen, mehr Lob von Seiten unserer Kranken geholt. Es kam manchmal vor dass diesem gute Wirkung zugeschrieben wurde, während das zuerst verschriebene salicylsaure Natron nach der Angabe der Pflegerin nichts genützt hatte.

Leider konnte ich mich persönlich am Krankenbette nie von der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit weder des Antispasmins, noch des Salicylates vollständig überzeugen. Sollte vielleicht das Narcein sozusagen spezifisch gegen Keuchhusten wirken? Wenn es überhaupt wirkt, so ist dies die einzig mögliche Erklärung, denn, pharmacologisch ist es unwirksam. Oder, was hier viel wahrscheinlicher erscheint, ist auch bei Keuchhusten nur das salicylsaure Natron der wirksame Theil?

Es ist zu hoffen dass, bei passender Gelegenheit, weitere Versuche angestellt werden, um das Verhalten des sonst so werthvollen Natriums salicylic. auch bei Keuchhusten in grösserem Massstabe zu prüfen. Hier müssen nicht theoretische Ueberlegungen, sondern nur praktische Erfahrungen das Wort haben. Wie unverhältnissmässig billiger eine Behandlung mit Natr. salicylic. als mit Antispasmin zu stehen käme, braucht kaum erwähnt zu werden, abgesehen von der grösseren Haltbarkeit des ersteren.

Es hat sich also das Narcein experimentell als vollkommen unwirksam herausgestellt. Sowohl beim Frosch als beim Kaninchen, beim Hunde, und schliesslich beim Menschen, habe ich, trotz der hohen angewandten Dosen, niemals eine **narcotische** Wirkung gesehen.

Es stimmt dies übrigens mit den klinischen Beobachtungen des Hrn. Dr Stoss sehr gut überein, indem derselbe, laut Mit-

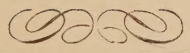
theilung im citirten Jahresbericht Antispasmin, statt das in der Poliklinik viel verwendeten Bromoforms, gerade bei jüngeren Kindern mit Vorliebe giebt, wo das Bromoform narcotische Wirkung hervorruft.

Das Narcein scheint überhaupt ein schwer resorbirbarer Körper zu sein. Wie im chemischen Theile hervorgehoben, wird aus dem Antispasmin das Narcein durch Kohlensäure und die meisten anderen Säuren gefällt. Derselbe Vorgang muss also auch im Magen durch Einwirkung der Salzsäure stattfinden. Das Narcein wird wohl erst im Darme resorbirt und selbst da nur langsam, weil es in Kohlensaurem Natron nur wenig löslich ist.

Die Methode der subcutanen Application ist für die Resorption nicht günstiger, da das Narcein auch hier in unlöslicher Form ausgeschieden wird. Diese letzte Thatsache scheint mir ein hübscher Beweis der Kohlensäurebildung in den Geweben zu sein. An den Kaninchen, die keine tötliche Dosis Antispasmin erhalten hatten, konnte man mitunter tagelang dieses Narcein unter der Haut als eine art Beule oder Knoten genau durchfühlen. Uebrigens war dies schon beobachtet worden, aber nicht richtig interpretirt. Nach Rabow (l. c.) hatte Dr Perey sich eine Injection von 0,1 Antispasmin in den Oberarm gemacht, und hatte noch nach acht Wochen eine haselnussgrosse Verhärtung daselbst. Ebenso bei einer Patientin Rabow's waren an den zwei Einspritzungstellen persistirende Indurationen lange zu fühlen. Alle diese Gebilde waren wohl nichts anderes als das unter der Haut ausgeschiedene und nicht resorbirte Narcein.

Fassen wir die Resultate dieser Arbeit noch einmal kurz zusammen, so können wir folgendes sagen :

1° Das Antispasmin ist als ein **Gemenge** von Narceinnatrium und Natron salicylicum zu betrachten.

2° Das Narcein erweist sich experimentell als absolut unwirksam. In den Fällen wo das Antispasmin eine Wirkung entfaltet, wird dieselbe durch das salicysaure Natron hervorgebracht.

Zum Schlusse erlaube ich mir noch Hrn. Prof. Drechsel, Director des pharmacologischen Institutes der Universität, sowie Hrn. Dr Stoss, Director des Jenner'schen Kinderspitals, meinem hochverehrten früheren Chef, für ihre Anleitungen und mannigfache Hülfe in dieser Arbeit, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.